

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

03.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年11月25日
Date of Application:

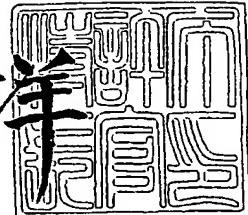
出願番号 特願2003-393886
Application Number:
[ST. 10/C] : [JP2003-393886]

出願人 日産化学工業株式会社
Applicant(s):

2005年 1月20日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川洋



BEST AVAILABLE COPY

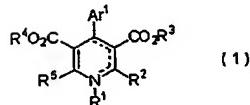
【書類名】 特許願
【整理番号】 4617000
【提出日】 平成15年11月25日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07F 9/576
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西堀4丁目11の7の628
 【氏名】 古川 泰司
【発明者】
 【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社 物質
 科学研究所内
 【氏名】 山田 修
【発明者】
 【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社 物質
 科学研究所内
 【氏名】 松本 浩郎
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 日産化学工業株式会社
 内
 【氏名】 山下 徹
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 日産化学工業株式会社
 内
 【氏名】 増田 幸則
【特許出願人】
【識別番号】 000003986
【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社
【代表者】 藤本 修一郎
【電話番号】 047-465-1120
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 005212
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



[式中、Ar¹は、フェニル基、ピリジル基、フリル基又は2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基（該フェニル基、ピリジル基、フリル基及び2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基は、NO₂、CF₃、Br、Cl、F、R（Rは、C₁-₂₀アルキル基を意味する。）、OH、O^R⁶（R⁶は、C₁-₆アルキル基を意味する。）、OCHF₂、COOR⁶、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷（R⁷は、C₁-₆アルキル基を意味する。）、CONH₂、CONHR⁶、CONR⁶R⁷、COSR⁶、SR⁶、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、SO₃H、SO₃R⁶、SO₂NH₂、SO₂NHR⁶、SO₂NR⁶R⁷、CN及びフェニルオキシ基の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。）を意味し；

含窒素ヘテロ環部分は1,4-ジヒドロピリジン環又はピリジン環を意味し；

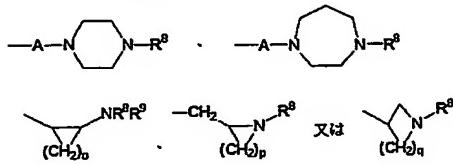
R⁴はC₁-₆アルキル基（該C₁-₆アルキル基は、C₁-₃アルコキシ基によって置換されていてもよい。）を意味し；

R¹は含窒素ヘテロ環が1,4-ジヒドロピリジン環の場合のみ存在して、C₁-₆アルキル基、ANR⁶R⁷（Aは、C₂-₆アルキレン基（該C₂-₆アルキレン基は、C₁-₃アルキル基又はAr²（Ar²は、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁-₃アルキル基又はC₁-₃アルコキシ基によって任意に置換されていてもよい。）を意味する。）によって任意に置換されていてもよい。）を意味する。）、AN(CH₂CH₂)₂NH、AN(CH₂CH₂)₂NR⁶、AN(CH₂CH₂)₂O、AOR⁶又はベンジル基を意味し；

R²及びR⁵は、それぞれ独立して、C₁-₆アルキル基、Ar²、CH=CHAR²、CH₂CH(OH)Ar²、CHO、CN、CH₂OH、CH₂OR⁶、ANR⁸R⁹（R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、水素原子、C₁-₆アルキル基（該C₁-₆アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-₆アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、C₁-₆アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）を意味する。）、CH₂OANR⁸R⁹、CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NR⁸又はNR⁸R⁹を意味し；

R³は水素原子、C₁-₂₀アルキル基（該C₁-₂₀アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-₆アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）、C₂-₆アルケニル基又はC₂-₆アルキニル基（該C₂-₆アルケニル基及びC₂-₆アルキニル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-₆アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）、ANR⁸R⁹、

【化 2】

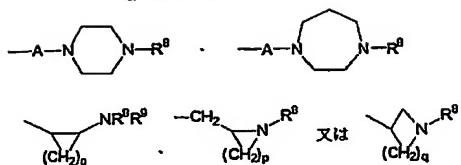


(式中、o及びpは、それぞれ独立して3又は4を意味し、qは、1、2又は3を意味する。）を意味する。]で表される化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項 2】

R³がANR⁸R⁹（A、R⁸及びR⁹は前記と同じ。）、

【化3】



(式中、o及びpは、それぞれ独立して3又は4を意味し、qは、1、2又は3を意味する。)であり、R⁵がC₁～6アルキル基である請求項1に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項3】

R²がC₁～6アルキル基、CN又はNH₂である請求項2に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項4】

R²が、ANR⁸R⁹（A、R⁸及びR⁹は前記と同じ。）、CH₂OANR⁸R⁹又はCH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NR⁸であり、R³がC₁～20アルキル基（該C₁～20アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁～6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）、C₂～6アルケニル基又はC₂～6アルキニル基（該C₂～6アルケニル基及びC₂～6アルキニル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁～6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）であり、R⁵がC₁～6アルキル基である請求項1に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項5】

含窒素ヘテロ環部分が1,4-ジヒドロピリジン環である請求項1、2、3又は4に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項6】

含窒素ヘテロ環部分がピリジン環である請求項1、2、3又は4に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項7】

Ar¹がフェニル基（該フェニル基は、NO₂、CF₃、Br、Cl、F、R（Rは、C₁～20アルキル基を意味する。）、OH、OR⁶（R⁶は、C₁～6アルキル基を意味する。）、OCHF₂、COOR⁶、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷（R⁷は、C₁～6アルキル基を意味する。）、CONH₂、CONHR⁶、CONR⁶R⁷、COSR⁶、SR⁶、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、SO₃H、SO₃R⁶、SO₂NH₂、SO₂NHR⁶、SO₂NR⁶R⁷、CN及びフェニルオキシ基の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。）である請求項5に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項8】

Ar¹がフェニル基（該フェニル基は、NO₂、CF₃、Br、Cl、F、R（Rは、C₁～20アルキル基を意味する。）、OH、OR⁶（R⁶は、C₁～6アルキル基を意味する。）、OCHF₂、COOR⁶、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷（R⁷は、C₁～6アルキル基を意味する。）、CONH₂、CONHR⁶、CONR⁶R⁷、COSR⁶、SR⁶、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、SO₃H、SO₃R⁶、SO₂NH₂、SO₂NHR⁶、SO₂NR⁶R⁷、CN及びフェニルオキシ基の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。）である請求項6に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【請求項9】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する医薬。

【請求項10】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、T型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の治療薬又は予防薬。

【請求項 1 1】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心肥大治療薬又は予防薬。

【請求項 1 2】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心不全治療薬又は予防薬。

【請求項 1 3】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心筋症治療薬又は予防薬。

【請求項 1 4】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心房細動治療薬又は予防薬。

【請求項 1 5】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、頻脈性不整脈治療薬又は予防薬。

【請求項 1 6】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、動脈硬化治療薬又は予防薬。

【請求項 1 7】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎炎治療薬又は予防薬。

【請求項 1 8】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎症治療薬又は予防薬。

【請求項 1 9】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎障害治療薬又は予防薬。

【請求項 2 0】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎不全治療薬又は予防薬。

【請求項 2 1】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、浮腫治療薬又は予防薬。

【請求項 2 2】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、炎症治療薬又は予防薬。

【請求項 2 3】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、高アルドステロン血症治療薬又は予防薬。

【請求項 2 4】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、神経因性疼痛治療薬又は予防薬。

【請求項 2 5】

請求項1～8の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、てんかん治療薬又は予防薬。

【書類名】明細書

【発明の名称】T型カルシウムチャネル阻害剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、選択的なT型カルシウムチャネル阻害作用を示すピリジン化合物及び1位に置換基を有する1,4-ジヒドロピリジン化合物に関するものであり、又、T型カルシウムチャネル阻害剤が有効な疾患の治療薬又は予防薬に関するものである。

【背景技術】

【0002】

経口抗高血圧高圧作用を示し、狭心症、脳血管障害、高血圧症などの循環器系疾患の改善に有効である、数多くの1,4-ジヒドロピリジン化合物が知られている。（例えば、特許文献1～5参照。）

上記の効果は、主にL型カルシウムチャネル阻害作用に基づく血管拡張作用によるものである。

【0003】

近年、1,4-ジヒドロピリジン化合物の中から、L型カルシウムチャネル阻害作用の他に、T型カルシウムチャネル阻害作用をも併せ持つ化合物が見出されてきている。（例えば、非特許文献1参照。）

T型カルシウムチャネルの活性化は、心肥大（例えば、非特許文献2参照。）、心不全（例えば、非特許文献2参照。）、心筋症（例えば、非特許文献3参照。）、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈（例えば、非特許文献4参照。）、動脈硬化（例えば、非特許文献5参照。）、腎炎・腎症をはじめとする腎障害（例えば、非特許文献6参照。）、腎不全（例えば、非特許文献6参照。）、炎症および浮腫（例えば、非特許文献7参照。）、高アルドステロン血症（例えば、非特許文献8参照。）、神経因性疼痛（例えば、非特許文献9参照。）、てんかん（例えば、非特許文献10参照。）の発症に関与すると報告されており、従って、T型カルシウムチャネル阻害剤は、これらの疾患の治療又は予防に有効と考えられる。

【特許文献1】特開昭58-167569号公報

【特許文献2】特開昭55-301号公報

【特許文献3】特開昭62-174017号公報

【特許文献4】特開昭60-97956号公報

【特許文献5】特開昭49-108082号公報

【非特許文献1】Mol. Pharmacol., 61, p.649-658, (2002)

【非特許文献2】Mulder P et al.: J Am Coll Cardiol 29, p.416-421 (1997)

【非特許文献3】Villame J et al.: Cardiovasc Drugs Ther 15, p.41-48 (2001)

【非特許文献4】Fareh S et al.: Circulation 100, p.2191-2197 (1999)

【非特許文献5】Noll G and Luscher TF: Cardiology 89, p.10-15 (1998)

【非特許文献6】Baylis C et al.: Am J Kidney Dis 38 p.1292-1297 (2001)

【非特許文献7】Bilici D et al.: Pharmacol Res 44, p.527-531 (2001)

【非特許文献8】Lenglet S et al.: Endocrinology 143, p.1748-60 (2002)

【非特許文献9】McCallum JB et al.: Anesthesiology 98, p.209-216 (2003)

【非特許文献10】Porcello DM et al.: J Neurophysiol 89, p.177-185 (2003)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかし、1,4-ジヒドロピリジン化合物は、上記の疾患を治療する上で、L型カルシウムチャネル阻害作用に基づく強い血管拡張作用や心機能への影響が治療する際の阻害要因となる可能性があり、又、血管拡張作用に基づく頭痛、ほてり、めまい、浮腫等の発生など、生活の質（Quality of Life）の低下を招く可能性があることが危惧される。

【0005】

以上のことより、上記疾患の治療薬として、L型カルシウムチャネル阻害作用が弱いか又は殆どL型カルシウムチャネル阻害作用を示さない、T型カルシウムチャネル阻害剤を見いだすことができれば、非常に有用であると考えられる。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記の課題を解決するために銳意検討した結果、1,4-ジヒドロピリジン化合物をピリジンに酸化する又は1,4-ジヒドロピリジン化合物の1位に置換基を導入すると、L型カルシウムチャネル阻害作用は減弱するのに対して、T型カルシウムチャネル阻害作用はある程度維持され、結果的にT型カルシウムチャネルに選択的な阻害作用は殆どそのまま維持されるを示す化合物になることを見いだし、本発明を完成させた。

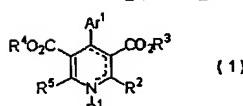
【0007】

即ち、本発明は、

1. 式(1)

【0008】

【化1】



【0009】

[式中、Ar¹は、フェニル基、ピリジル基、フリル基又は2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基（該フェニル基、ピリジル基、フリル基及び2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基は、NO₂、CF₃、Br、Cl、F、R（Rは、C₁-2-アルキル基を意味する。）、OH、O^{R⁶}（R⁶は、C₁-6アルキル基を意味する。）、OCHF₂、COOR⁶、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷（R⁷は、C₁-6アルキル基を意味する。）、CONH₂、CONHR⁶、CONR⁶R⁷、COSR⁶、SR⁶、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、SO₃H、SO₃R⁶、SO₂NH₂、SO₂NHR⁶、SO₂NR⁶R⁷、CN及びフェニルオキシ基の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。）を意味し；含窒素ヘテロ環部分は1,4-ジヒドロピリジン環又はピリジン環を意味し；

R⁴はC₁-6アルキル基（該C₁-6アルキル基は、C₁-3アルコキシ基によって置換されていてもよい。）を意味し；

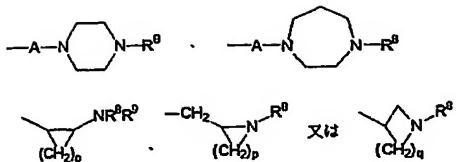
R¹は含窒素ヘテロ環が1,4-ジヒドロピリジン環の場合のみ存在して、C₁-6アルキル基、ANR⁶R⁷（Aは、C₂-6アルキレン基（該C₂-6アルキレン基は、C₁-3アルキル基又はAr²（Ar²は、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁-3アルキル基又はC₁-3アルコキシ基によって任意に置換されていてもよい。）を意味する。）によって任意に置換されていてもよい。）を意味する。）、AN(CH₂CH₂)₂NH、AN(CH₂CH₂)₂NR⁶、AN(CH₂CH₂)₂O、AOR⁶又はベンジル基を意味し；

R²及びR⁵は、それぞれ独立して、C₁-6アルキル基、Ar²、CH=CHAR²、CH₂CH(OH)Ar²、CHO、CN、CH₂OH、CH₂OR⁶、ANR⁸R⁹（R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、水素原子、C₁-6アルキル基（該C₁-6アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）を意味する。）、CH₂OANR⁸R⁹、CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NR⁸又はNR⁸R⁹を意味し；

R³は水素原子、C₁-2-0アルキル基（該C₁-2-0アルキル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）、C₂-6アルケニル基又はC₂-6アルキニル基（該C₂-6アルケニル基及びC₂-6アルキニル基は、フェニル基（該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味する。）、ANR⁸R⁹、

【0010】

【化2】



【0011】

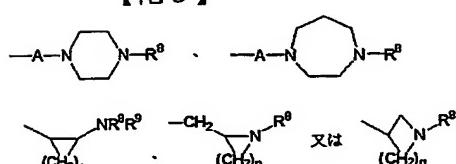
(式中、o及びpは、それぞれ独立して3又は4を意味し、qは、1、2又は3を意味する。)を意味する。]で表される化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0012】

2. R³がANR⁸R⁹ (A、R⁸及びR⁹は前記と同じ。)、

【0013】

【化3】



【0014】

(式中、o及びpは、それぞれ独立して3又は4を意味し、qは、1、2又は3を意味する。)であり、R⁵がC₁-6アルキル基である1.に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0015】

3. R²がC₁-6アルキル基、CN又はNH₂である2.に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0016】

4. R²が、ANR⁸R⁹ (A、R⁸及びR⁹は前記と同じ。)、CH₂OANR⁸R⁹又はCH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NR⁸であり、R³がC₁-20アルキル基 (該C₁-20アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)、C₂-6アルケニル基又はC₂-6アルキニル基 (該C₂-6アルケニル基及びC₂-6アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。)であり、R⁵がC₁-6アルキル基である1.に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0017】

5. 含窒素ヘテロ環部分が1,4-ジヒドロピリジン環である1.、2.、3.又は4.に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0018】

6. 含窒素ヘテロ環部分がピリジン環である1.、2.、3.又は4.に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0019】

7. Ar¹がフェニル基 (該フェニル基は、NO₂、CF₃、Br、Cl、F、R (Rは、C₁-20アルキル基を意味する。)、OH、OR⁶ (R⁶は、C₁-6アルキル基を意味する。)、OCHF₂、COOR⁶、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷ (R⁷は、C₁-6アルキル基を意味する。)、CONH₂、CONHR⁶、CONR⁶R⁷、COSR⁶、SR⁶、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、SO₃H、SO₃R⁶、SO₂NH₂、SO₂NHR⁶、SO₂NR⁶R⁷、CN及びフェニルオキシ基の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。)である5.に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0020】

8. Ar¹がフェニル基（該フェニル基は、NO₂、CF₃、Br、Cl、F、R（Rは、C₁～₂₀アルキル基を意味する。）、OH、OR⁶（R⁶は、C₁～₆アルキル基を意味する。）、OCHF₂、COOR⁶、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷（R⁷は、C₁～₆アルキル基を意味する。）、CONH₂、CONHR⁶、CONR⁶R⁷、COSR⁶、SR⁶、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、SO₃H、SO₃R⁶、SO₂NH₂、SO₂NHR⁶、SO₂NR⁶R⁷、CN及びフェニルオキシ基の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。）である6. に記載の化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【0021】

9. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する医薬。

【0022】

10. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、T型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の治療薬又は予防薬。

【0023】

11. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心肥大治療薬又は予防薬。

【0024】

12. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心不全治療薬又は予防薬。

【0025】

13. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心筋症治療薬又は予防薬。

【0026】

14. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、心房細動治療薬又は予防薬。

【0027】

15. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、頻脈性不整脈治療薬又は予防薬。

【0028】

16. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、動脈硬化治療薬又は予防薬。

【0029】

17. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎炎治療薬又は予防薬。

【0030】

18. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎症治療薬又は予防薬。

【0031】

19. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎障害治療薬又は予防薬。

【0032】

20. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、腎不全治療薬又は予防薬。

【0033】

21. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、浮腫治療薬又は予防薬。

【0034】

22. 1. ～8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、炎症治療薬又は予防薬。

【0035】

23. 1. ~ 8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、高アルドステロン血症治療薬又は予防薬。

【0036】

24. 1. ~ 8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、神経因性疼痛治療薬又は予防薬。

【0037】

25. 1. ~ 8. の何れかに記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を含有する、てんかん治療薬又は予防薬。
を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】**【0038】**

以下、更に詳細に本発明を説明する。

【0039】

尚、本明細書中、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを意味する。

【0040】

本明細書中に記載する各置換基を説明する。

【0041】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

【0042】

C₁₋₃アルキル基としては、直鎖、分岐もしくはC₃シクロアルキル基であってよく、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル及びc-プロピル等が挙げられる。

【0043】

C₁₋₆アルキル基としては、直鎖、分岐もしくはC₃₋₆シクロアルキル基であってよく、例えば、上記C₁₋₃アルキル基に挙げた置換基に加えて、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1, 1-ジメチル-n-ブロピル、c-ペニチル、2-メチル-c-ブチル、n-ヘキシリル、1-メチル-n-ペニチル、2-メチル-n-ペニチル、1, 1-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、1, 1, 2-トリメチル-n-ブロピル、c-ヘキシリル、1-メチル-c-ペニチル、1-エチル-c-ブチル及び1, 2-ジメチル-c-ブチル等が挙げられる。

【0044】

C₁₋₂₀アルキル基としては、直鎖、分岐もしくはC₃₋₂₀シクロアルキル基であってよく、例えば、上記C₁₋₆アルキル基に挙げた置換基に加えて、n-ヘプチル、2-c-ペニチルエチル、n-オクチル、2-c-ヘキシリルエチル、3-c-ペニチル-n-ブロピル、n-ノニル、3-c-ヘキシリ-n-ブロピル、4-c-ペニチル-n-ブチル、n-デシリル、4-c-ヘキシリ-n-ブチル、5-c-ペニチル-n-ペニチル、n-ウンデシリル、5-c-ヘキシリ-n-ペニチル、6-c-ペニチル-n-ヘキシリル、n-ドデシリル、n-トリデシリル、n-テトラデシリル、n-ペニタデシリル、n-ヘキサデシリル、n-ヘプタデシリル、n-オクタデシリル、n-ノナデシリル及びn-エイコシリル等が挙げられる。

【0045】

C₂₋₆アルケニル基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-1-エテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-エチルエテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-ペニテニル、2-ペニテニル、3-ペニテニル、4-ペニテニル、1-n-プロピルエテニル、1-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-エチル-2-プロペニル、2-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、1,

1-ジメチル-2-プロペニル、1-i-プロピルエテニル、1,2-ジメチル-1-プロペニル、1,2-ジメチル-2-プロペニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-1-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、1-n-ブチルエテニル、2-メチル-1-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、2-n-プロピル-2-プロペニル、3-メチル-1-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-3-ペンテニル、3-メチル-4-ペンテニル、3-エチル-3-ブチルエテニル、4-メチル-1-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、4-メチル-4-ペンテニル、1,1-ジメチル-2-ブチルエテニル、1,1-ジメチル-3-ブチルエテニル、1,2-ジメチル-1-ブチルエテニル、1,2-ジメチル-2-ブチルエテニル、1,2-ジメチル-3-ブチルエテニル、1-メチル-2-エチル-2-プロペニル、1-s-ブチルエテニル、1,3-ジメチル-1-ブチルエテニル、1,3-ジメチル-2-ブチルエテニル、1,3-ジメチル-3-ブチルエテニル、1-エチル-1-ブチルエテニル、1-エチル-2-ブチルエテニル、1-エチル-3-ブチルエテニル、1-n-ブチルエテニル、2-エチル-1-ブチルエテニル、2-エチル-2-ブチルエテニル、2-エチル-3-ブチルエテニル、1,1,2-トリメチル-2-プロペニル、1-t-ブチルエテニル、1-メチル-1-エチル-2-プロペニル、1-エチル-2-メチル-1-プロペニル、1-エチル-2-メチル-2-プロペニル、1-i-プロピル-1-プロペニル及び1-i-プロピル-2-プロペニル等が挙げられる。

【0046】

$C_2 - 6$ アルキニル基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、3-メチル-1-ブチニル、1,1-ジメチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-メチル-2-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、3-メチル-1-ペンチニル、3-メチル-4-ペンチニル、4-メチル-1-ペンチニル、4-メチル-2-ペンチニル、1,1-ジメチル-3-ブチニル、1,2-ジメチル-3-ブチニル、2,2-ジメチル-3-ブチニル、3,3-ジメチル-1-ブチニル、1-エチル-1-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、1-n-ブロピル-1-プロペニル、1-n-ブロピル-2-プロペニル、2-エチル-1-ブチニル、2-エチル-2-ブチニル、2-エチル-3-ブチニル、1,1,2-トリメチル-2-プロペニル、1-t-ブチルエテニル、1-メチル-1-エチル-2-ブチニル、1-エチル-2-メチル-1-プロペニル、1-エチル-2-メチル-2-プロペニル、1-i-ブロピル-1-プロペニル及び1-i-ブロピル-2-プロペニル等が挙げられる。

【0047】

C_{1-3} アルコキシ基としては、直鎖、分岐もしくは C_3 シクロアルコキシ基であってよく、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ及びc-プロポキシ等が挙げられる。

【0048】

C_{1-6} アルコキシ基としては、直鎖、分岐もしくは C_{3-6} シクロアルコキシ基であってよく、例えば、上記 C_{1-3} アルコキシ基に挙げた置換基に加えて、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、c-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、1-メチル-n-ブトキシ、2-メチル-n-ブトキシ、3-メチル-n-ブトキシ、1,1-ジメチル-n-ブロポキシ、c-ペンチルオキシ、2-メチル-c-ブトキシ、n-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペンチルオキシ、2-メチル-n-ペンチルオキシ、1,1-ジメチル-n-ブトキシ、1-エチル-n-ブトキシ、1-メチル-c-ペンチルオキシ、1-エチル-c-ブトキシ及び1,2-ジメチル-c-ブトキシ等が挙げられる。

【0049】

C_{2-6} アルキレン基としては、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン及びヘキシレン等が挙げられる。

【0050】

好ましい R^4 としては以下のものが挙げられる。

1. メチル、エチル、i-プロピル、i-ブチル及びメトキシエチル。
2. メチル及びエチル。

【0051】

好ましいAr¹としては、以下のものが挙げられる。

1. フェニル、4-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル及び2,3-ジクロロフェニル。
2. フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル及び2,3-ジクロロフェニル。
3. フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル及び2-トリフルオロメチルフェニル。
4. フェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル及び2-トリフルオロメチルフェニル。

【0052】

好ましいR⁵としては以下のものが挙げられる。

1. C₁-6アルキル基。
2. メチル。

【0053】

好ましいR²としては以下のものが挙げられる。

1. C₁-6アルキル基、CN及びNH₂。
2. メチル、CN及びNH₂。
3. ANR⁸R⁹ (R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、水素原子、C₁-6アルキル基 (該C₁-6アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) を意味する。) 、CH₂OANR⁸R⁹及びCH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NR⁸。
4. CH₂OANR⁸R⁹。
5. CH₂OCH₂CH₂NH₂。

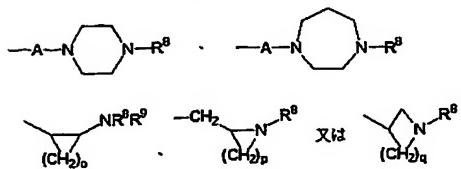
【0054】

好ましいR³としては以下のものが挙げられる。

1. C₁-20アルキル基 (該C₁-20アルキル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) 、C₂-6アルケニル基又はC₂-6アルキニル基 (該C₂-6アルケニル基及びC₂-6アルキニル基は、フェニル基 (該フェニル基は、C₁-6アルコキシ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) 。
2. メチル、エチル、i-プロピル、i-ブチル及びメトキシエチル。
3. ANR⁸R⁹ (A、R⁸及びR⁹は前記と同じ。) 、

【0055】

【化4】



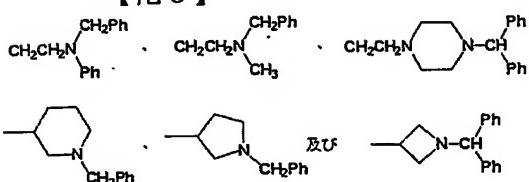
【0056】

(式中、o及びpは、それぞれ独立して3又は4を意味し、qは、1、2又は3を意味する。)。

4.

【0057】

【化5】



【0058】

好ましいR¹としては以下のものが挙げられる。

1. AN(CH₂CH₂)₂O。
2. CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂O。

【0059】

本発明に使用される式(1)で表される化合物は、塩の形成可能な化合物であるときはその医薬的に許容し得る塩も有効成分として用いることができる。

【0060】

医薬的に許容し得る塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩及びサリチル酸塩等が挙げられる。

【0061】

好ましくは、塩酸塩及びメタンスルホン酸塩が挙げられる。

【0062】

溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば、特に限定されるものではなく、具体的には、水和物及びエタノール和物等を挙げることができる。

【0063】

本発明に使用される式(1)で表される化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤、該T型カルシウムチャネル阻害剤を含有する医薬又は該T型カルシウムチャネル阻害剤を含有するT型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の治療薬は、通常錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤などの経口投与剤、直腸投与剤、経鼻吸収剤、経膣吸収剤等の経粘膜吸収剤、経肺吸収剤、吸入剤、点眼剤、経皮吸収剤あるいは注射剤として投与できる。本剤は1個の治療剤として、あるいはほかの治療剤との混合物として投与できる。それらは単体で投与してもよいが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、可塑剤、コーティング剤などの添加物を使用することができる。経口用液剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの形態であってもよく、あるいは使用前に水またはほかの適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されてもよい。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含むことができる。直腸内投与する場合は座剤として投与することができる。坐剤はカカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウイテップゾール、ステアリン酸ナトリウムまたはそれらの混合物など、適当な物質を基剤として、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤などを加えることができる。注射剤は、水性あるいは用時溶解型剤形を構成しうる注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレンジコールなどの溶解剤ないし溶解補助剤、pH調節剤、等張化剤、安定化剤などの製剤成分が使用される。

【0064】

本発明の薬剤をヒトに投与する場合は、その投与量を患者の年齢、状態により決定するが通常成人の場合、経口剤あるいは直腸内投与では0.1～1000mg/ヒト/日程度、

注射剤で0.05mg～500mg/ヒト/日程度である。これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状にあわせて決定されるものである。

【0065】

本発明を使用する場面としては、T型カルシウムチャネル阻害活性を有する式(1)で表される化合物を使用することにより病態の改善が期待できる場面が挙げられる。具体的には、心肥大、心不全、心筋症、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈、動脈硬化、腎炎・腎症をはじめとする腎障害、腎不全、炎症および浮腫、高アルドステロン血症、神経因性疼痛、てんかん等の治療や予防に有用である。

【0066】

式(1)で表される化合物は、1,4-ジヒドロピリジン化合物を酸化するか又は、1,4-ジヒドロピリジン化合物の1位に置換基を導入することにより、製造することができる。

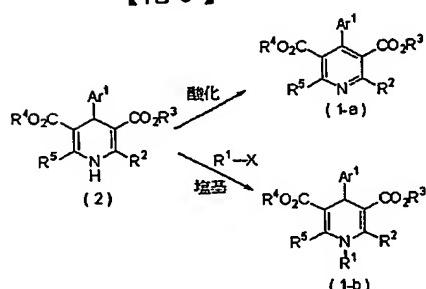
【0067】

製造方法をスキーム1に示した。

スキーム1

【0068】

【化6】



【0069】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びAr¹は、前記と同様である。)

即ち、式(1)で表される化合物のうち、含窒素ヘテロ環部分がピリジン環である式(1-a)で表される化合物は、1,4-ジヒドロピリジン化合物(2)を、硝酸、亜硝酸、クロム酸、ヨウ素等の酸化剤で酸化することにより製造することができる。

【0070】

又、式(1)で表される化合物のうち、含窒素ヘテロ環部分が1,4-ジヒドロピリジン環である式(1-b)で表される化合物は、1,4-ジヒドロピリジン化合物(2)を、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、R¹-X(R¹は前記と同じ。Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を意味する。)を作用させることにより、製造することができる。

【0071】

尚、1,4-ジヒドロピリジン化合物(2)は、特開昭58-167569号公報、特開昭55-301号公報、特開昭57-171968号公報、特開昭60-97956号公報、特開昭49-108082号公報、特開昭52-5777号公報、特開昭47-343号公報、特開昭47-34369号公報、特開昭52-59161号公報、特開昭56号公報、特開昭47-34369号公報、特開昭58-67668号公報に記載の製造法に従って製造することができる。

【実施例】

【0072】

以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

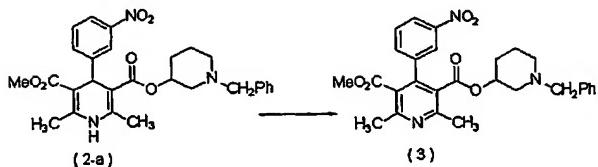
【0073】

尚、実施例に使用した化合物(3)の塩酸塩については、特開昭57-171968号公報に記載の製造法を参考にして製造した1,4-ジヒドロピリジン化合物(2-a)を酸化

し、塩酸塩とすることにより製造した。

[0074]

【化7】



[0075]

化合物(2-a) 1.0097g を 32.5% 硝酸に加え、50°Cで、15分間攪拌した。放冷後、反応液にクロロホルム300ml および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 300ml を加えた後、分液した。有機層を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1、V/V）により目的物を分離し、淡黄色油状の化合物(3) 0.7193g(76.7%)を得た。

[0076]

¹H NMR スペクトル(300MHz, CDCl₃, δ): 1.00-1.20(1H, m), 1.40-1.80(3H, m), 1.80-2.20(2H, m), 2.30-2.55(2H, m), 2.61(3H, s), 2.60(3H, s), 3.35-3.50(2H, m), 3.57(3H, s), 4.75-4.87(1H, m), 7.20-7.60(7H, m), 8.08-8.18(2H, m)

[0077]

化合物(3) 0.7070g をクロロホルム 200ml および 1 mol/L の塩酸 100ml を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、再度濃縮し、無色固体の化合物(3)の塩酸塩 0.7270g(89.8%)を得た。

100781

薬理試験例1 (哺乳動物細胞 (BHK cells) に発現させたT型Caチャネルに及ぼす影響) 試験方法

試験方法 試験は、Wakamori M et al. の方法 (Wakamori M et al.: J Biol Chem 273, 34857-34867, 1998) に準じて、T型Caチャネル (α_{1G}) (Perez-Reyes E.: J Bioenerg Biomembr 30, 313-318, 1998) を発現させたBHK(baby hamster kidney)細胞を用いてwholecell patch clamp法による電気生理学的評価を行った。Caイオン電流は、膜電位-80mVに保持した細胞に脱分極パルス (-20mV) を与えた時の内向き電流としてパッチクランプアンプを介して測定した。化合物(3)の塩酸塩あるいは溶媒(最終濃度0.1%DMSO)は、細胞外測定溶液中に溶解して灌流して適用し、適用5分後のCaイオン電流の変化を測定した。結果は、溶媒対照のCa電流量(100%)に対する発明化合物のCa電流量抑制率(%)で表した。

Caチャネルタイプ	濃度 (μ M)	阻害抑制率 (%)	例数
T型	1 0	45.8	3

[0079]

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する

成分 式(1)で表される化合物

乳糖

ヨーンスターチ

HPC-I

10 mg

700 mg

274mg

16m g

1000 mg

ユのあるいに

式（1）で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターーチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒 孔径0.5~1mm）した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12/60メッシュ）で篩過し顆粒

剤を得る。

【0080】

製剤例2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分 式(1)で表される化合物	10m g
乳糖	79m g
コーンスターチ	10m g
ステアリン酸マグネシウム	1m g
	100m g

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムをV型混合機にて混合する。10倍散100m gを5号硬ゼラチンカプセルに充填する

【0081】

製剤例3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分 式(1)で表される化合物	15m g
乳糖	90m g
コーンスターチ	42m g
HPC-L	3m g
	150m g

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液を添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12/60メッシュ)で篩過し整粒し、その150m gを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

【0082】

製剤例4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分 式(1)で表される化合物	10m g
乳糖	90m g
微結晶セルロース	30m g
ステアリン酸マグネシウム	5m g
CMC-Na	15m g
	150m g

式(1)で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロースナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し150m gの錠剤を得る。

【0083】

製剤例5

静脈用製剤は次のように製造する。

式(1)で表される化合物	100m g
飽和脂肪酸グリセリド	1000m l

上記成分の溶液は通常、1分間に1m lの速度で患者に静脈内投与される。

【産業上の利用可能性】

【0084】

本発明化合物は、選択性的なT型カルシウムチャネル阻害作用を有することから、血圧、心機能およびQuality of Lifeに悪影響を与えることなく心肥大、心不全、心筋症、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈、動脈硬化、腎炎・腎症をはじめとする腎障害、腎不全、浮腫、炎症、高アルドステロン血症、神経因性疼痛、てんかんの治療に使用できると考え

られる。従って、本発明は、有効、安全かつQualityof Lifeを考慮した上記疾患に対する治療薬を提供することができる。

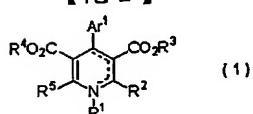
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 T型カルシウムチャネル阻害剤を提供する。

【解決手段】 式(1)

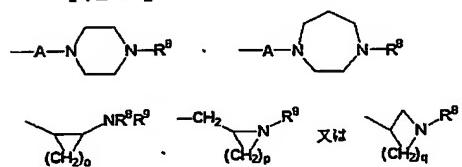
【化1】



[式中、Ar¹は、置換されてもよいフェニル基等を意味し；含窒素ヘテロ環部分は1,4-ジヒドロピリジン環又はピリジン環を意味し；R⁴はC₁-₆アルキル基を意味し；R¹は含窒素ヘテロ環が1,4-ジヒドロピリジン環の場合のみ存在して、AN(CH₂CH₂)₂O等を意味し；R²及びR⁵は、それぞれ独立して、C₁-₆アルキル基、CN、CH₂OANR⁸R⁹又はNR⁸R⁹等を意味し；

R³は水素原子、C₁-₂0アルキル基、ANR⁸R⁹、

【化2】



を意味する。]で表される化合物、その医薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物であるT型カルシウムチャネル阻害剤。

【選択図】 なし

特願 2003-393886

出願人履歴情報

識別番号 [00003986]

1. 変更年月日 1990年 8月29日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1
氏名 日産化学工業株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017490

International filing date: 25 November 2004 (25.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-393886
Filing date: 25 November 2003 (25.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 04 February 2005 (04.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.